

Expertní konsenzus k významu deficitu železa a možnosti jeho korekce u pacientů se srdečním selháním

Vojtěch Melenovský¹, Miloš Tábořský², Aleš Linhart³, Jan Malík⁴, Filip Málek⁵, Radek Pudil⁶, Jan Krejčí⁷, Milan Šíranec³

¹Klinika kardiologie IKEM, Praha

²I. interní klinika, Fakultní nemocnice Olomouc

³II. interní klinika, Všeobecná fakultní nemocnice, Praha

⁴III. interní klinika, Všeobecná fakultní nemocnice, Praha

⁵Kardiologické oddělení, Nemocnice na Homolce, Praha

⁶I. interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové

⁷I. interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny, Brno

Mezi časté nekardiovaskulární komorbidity srdečního selhání patří anémie a deficit železa. Deficit železa se vyskytuje u pacientů s chronickým srdečním selháním nezávisle na anémii až u 55 % nemocných, v případě akutního srdečního selhání včetně akutní dekompenzace chronického srdečního selhání až u 80 % pacientů. Intravenózní aplikace železa u pacientů se srdečním selháním a deficitem železa je nyní součástí Doporučení pro diagnostiku a léčbu srdečního selhání Evropské kardiologické společnosti 2021 s cílem zlepšit symptomy, toleranci zátěže a kvalitu života nemocných s chronickým srdečním selháním a snížit riziko následné hospitalizace u pacientů po akutní dekompenzaci.

Klíčová slova: srdeční selhání, deficit železa, intravenózní substituce.

Expert consensus on the importance of iron deficiency and the possibility of its correction in patients with heart failure

Anemia and iron deficiency are common non-cardiovascular comorbidities of heart failure. The prevalence of iron deficiency is up to 55 % of patients with chronic heart failure and up to 80 % subjects with acute heart failure including acute decompensated heart failure, independently on anemia. The European Society of Cardiology Heart Failure Guidelines 2021 recommend intravenous iron replacement in patients with heart failure and iron deficiency to improve symptoms, stress tolerance and quality of life in chronic heart failure and to reduce risk of subsequent hospitalization after acute decompensation.

Key words: heart failure, iron deficiency, intravenous replacement.

Dne 25. 5. 2021 se sešla skupina odborníků k diskuzi o problematice deficiencie železa u pacientů s chronickým srdečním selháním (ChSS). Cílem pracovního setkání bylo zhodnotit výsledky klinických studií, doporučení odborných společností, realitu využití této léčby v ČR a identifikovat možnosti ke zlepšení.

Deficiencie železa je u pacientů s ChSS častá a přibývá údajů o tom, že tato komorbidita přispívá k symptomům, snížené kvalitě života

a vyššímu riziku hospitalizace, a to nezávisle na stupni anémie (1). Deficit železa se projevuje nejen anémií, ale i sníženou bioenergetickou rezervou v orgánech vyžadujících vysoký přísun energie, jako je například srdeční sval (2). Železo je zapotřebí nejen k tvorbě hemoglobinu, ale i v řadě enzymů energetického metabolismu, a to především v mitochondriálních enzymech oxidativní fosforylace. Lidské tělo obsahuje přibližně 3–4 g železa, které je do značné míry interně recyklováno a jen malá

část (cca 15 mg/den) je doplňována vstřebáváním z gastrointestinálního traktu. Železo je v krvi transportováno ve vazbě na protein transferin, jehož vazebná kapacita je obvykle saturována z 20–40 procent. V buňkách je železo skladováno ve vazbě na feritin. Metabolismus železa v těle je regulován jaterním hormonem hepcidinem, který ovlivňuje vstřebávání a interní recyklaci železa.

Deficience železa může být absolutní, a to v důsledku deplece celotělových zásob, či relativní, z důvodu omezené interní recyklace železa, například při chronickém zánětu. Hladina železa v krvi má malý diagnostický význam, protože je ovlivněna cirkadiánním rytmem, akutním zánětem či přísunem potravy. Diagnostickou hodnotu má hladina sérového feritinu, která odráží obsah železa uskladněného v parenchymatózních orgánech a retikuloendoteliálním systému. Pokles sérového feritinu < 100 ng/ml svědčí pro absolutní deficit železa v těle. Druhým důležitým ukazatelem je saturace transferinu železem (TSAT). Saturace transferinu pod 20 % odpovídá omezené recyklaci železa. Vysoká hodnota saturace transferinu (nad 40 %) a feritinu > 1000 ng/ml může být projevem vzácného, ale nebezpečného přetížení organismu železem v důsledku zvýšeného vstřebávání železa v gastrointestinálním traktu (hereditární hemochromatóza) nebo vysokého parenterálního příjmu (např. krevními převody). Přetížení organismu železem se projevuje i na srdci a může vyvolat obraz dilatační kardiomyopatie.

Deficit železa u pacientů s ChSS vzniká v důsledku omezené interní recyklace, sníženého přísunu (anorexie), okultních krevních ztrát a důvodu zhoršeného vstřebávání železa v přítomnosti srdečního selhání. Antikoagulační a zvláště intenzivní protidestičková terapie (DAPT) přispívá k narůstající prevalenci sideropenie v populaci kardiologických pacientů (3). Odhaduje se, že klasickou definici sideropenie splňuje přibližně polovina pacientů se symptomatickým ChSS. U pacientů s akutně dekompenzovaným srdečním selháním má deficit železa až 2/3 pacientů. Deficience železa je tedy jedou z nejčastějších komorbidit, které doprovází ChSS. Je důležité si uvědomit, že jde o komorbiditu kompletně ovlivnitelnou jednoduchou léčbou.

Klinické studie testující efekt podávání železa u ChSS a doporučení ESC

Studie IRONOUT testující orální suplementaci železa v populaci pacientů s ID a HF jednoznačně ukázala, že perorální podávání preparátů železa je u pacientů se srdečním selháním neúčinné, a to kvůli sníženému vstřebávání (4). Ke korekci sideropenie je ChSS nutné parenterální podání preparátů železa. Karboxymaltóza železa (ferric carboxymatose, FCM) je forma umožňující bezpečné jednorázové podání i vysoké dávky (až 1000 mg) v pomalé intravenózní injekci; toto množství představuje téměř jednu třetinu normálního celotělového obsahu železa. Ke korekci celotělového deficitu pak stačí podání 1–3 dávek FCM, jejichž velikost se řídí krevním obrazem a váhou pacienta. Poté jsou vhodné kontroly každých 3–6 měsíců.

Již před delší dobou provedené klinické studie FAIR-HF (6) a CONFIRM-HF (7) ukázaly, že korekce deficitu železa u pacientů se stabilním ChSS zlepšuje kvalitu života a toleranci zátěže. Nedávno zveřejněná studie AFFIRM-AHF zdokumentovala redukci rehospitalizací u pacientů s akutně dekompenzovaným srdečním selháním,

u kterých byla korekce deficitu železa zahájena ještě před propuštěním z nemocnice (8). Příznivý efekt na kardiovaskulární události, především na hospitalizace pro srdeční selhání, prokázala i metaanalýza individuálních patientských dat z výše zmíněných studií (9). Studie, které mají za cíl zdokumentovat efekt na kardiovaskulární a celkovou mortalitu (např. důležitá studie HEART-FID), dosud probíhají.

Na základě výše zmíněných klinických studií již autoři ESC Guidelines pro léčbu ChSS z roku 2016 doporučili u sideropenických pacientů s ChSS podání intravenózního preparátu karboxymaltózy železa (FCM) jako postup vhodný zvážení (doporučení třídy 2a, se silou evidence B) (10). Právě vydaná nová verze ESC Guidelines ESC pro léčbu ChSS rozvádí tuto problematiku ještě podrobněji (11). Suplementace železa pomocí karboxymaltózy železa by měla být zvážena u symptomatických pacientů s ChSS, LV EF pod 45 %, u kterých jsou biochemické známky sideropenie (definované hladinou sérového feritinu < 100 ng/ml nebo kombinací sérového feritinu 100–299 ng/ml se saturací transferinu TSAT < 20 %), a to s cílem snížit symptomy, zlepšit tolerance zátěže a zlepšit kvalitu života (doporučení třídy 2a, úroveň B). Intravenózní terapie FCM je dále nově (na základě studie AFFIRM-HF) doporučována i u pacientů s symptomatickým srdečním selháním, LV EF < 50 %, kteří mají biochemické známky deficitu železa a byli nedávno hospitalizováni pro projevy srdečního selhání, a to s cílem snížení rizika hospitalizace (doporučení třídy 2 b, úroveň B). U pacientů se srdečním selháním je nově i doporučováno provádět periodické vyšetření krevního obrazu, hladiny feritinu a saturace transferinu – tedy údajů potřebných k rozhodnutí o podání substituce železa (doporučení třídy 1, úroveň B).

Analýza příčin nízké penetrace léčby deficience železa do klinické praxe

Přestože máme k dispozici léčebný postup, který prokazatelně zlepšuje morbiditu pacientů s CHSS, je efektivní z hlediska nákladů a je doporučen obornými společnostmi (ESC, ČKS), v reálné praxi se na tuto léčbu v ČR často zapomíná a je využívána nedostatečně. Jaké jsou možné příčiny tohoto neutěšeného stavu?

- Mezi kardiology a internisty je nízké povědomí o této problematice, která není vnímána jako relevantní.
- Někteří kardiologové tuto formu terapie ChSS vnímají jako přístup, který nemá mortalitní data a opírá se jen o zlepšení symptomů. Na to lze namítnout, že kvalita života i počty hospitalizací představují legitimní cíle farmakoterapie, přinášejí pacientům reálné zlepšení a řada léků (například na léčbu plicní arteriální hypertenze) byla schválena FDA pouze na základě zlepšení symptomů.
- Je malé povědomí o správné laboratorní diagnostice deficitu železa. Kardiologové často indikují neadekvátní biochemická stanovení místo stanovení feritinu a TSAT mylně ordinují hladinu železa v krvi. Finanční zátěž stanovení feritinu a TSAT je minimální.
- Existuje mylná představa, že deficit železa lze vyřešit preskripcí orální suplementace železa. Ta vychází z neznalosti faktu, že orální substituce železem je u pacientů s ChSS špatně tolerovaná a je neefektivní. Jiné formy i. v. železa než FCM umožňují podat nižší dávky, takže je nutno léčbu opakovat a nedosáhne se obvykle dostatečné korekce.

- Úhrada FCM donedávna nebyla úplná, což však v současnosti již neplatí. Státní ústav pro kontrolu léčiv (rozhodnutí SÚKL 101126/2019) uznal zásadní nezaměnitelnost různých nanokoloidních preparátů i. v. železa v souladu s metodikou FDA a EMA, přihlédl k doporučením ESC i ČKS a uznal nákladovou efektivitu FCM/LP Ferinject.
- Preparát Ferinject má v ambulantním podání indikaci srdečního selhání plné hrazení (bez ohledu na odbornou specializaci lékaře). Ambulantní podání Ferinjectu i. v. se vykazuje v nemocničních informačních systémech jako ZULP nebo ZUM, a to spolu s ambulantním výkonem (intravenózní infuze nebo i. v. injekce), vykazovaný přípravek = Ferinject (někdy lze najít pod číslem Výkonu/ZUM: 0155379, u vykazovaného přípravku (Ferinject) je nutno najít a vybrat možnost „Uhr2“ nebo „zvýšená úhrada“).
- V současnosti je v ČR v provozu jen malé množství ambulancí pro pacienty se srdečním selháním, a obzvláště těch ambulancí, kde jsou pacientům s ChSS podávány intravenózní léky. Tento stav je nutné změnit a podpořit intenzifikaci ambulantní léčby ChSS včetně možnosti podávání intravenózních preparátů jako například diuretik, roztoků iontů či FCM. Substituci železa pomocí FCM lze provést jednoduše ve formě pomalé intravenózní injekce (v maximální jednorázové dávce 1000 mg podané během > 15 min), tj. není nutné ředění do infuze, což urychluje ambulantní provoz.
- V případě podání i. v. FCM se někteří zdravotníci zbytečně obávají alergické reakce na i. v. podání, které je u FCM extrémně vzácné.

Léčba parenterálním železem není, jako u všech léků, bez potenciálních rizik, o kterých musí lékaři vědět. Extrémně vzácně se může vyskytnout hypersenzitivní reakce po podání, toto riziko je radikálně nižší než u starších preparátů obsahujících železo. Personál, který podává tyto preparáty i. v., musí být schopen zvládnout hypersenzitivní reakci, což však platí i u jiných intravenózních léků. Podání FCM může u některých pacientů zvyšovat vylučování fosfátů do moči, což při opakovaném podání může ovlivnit kalcium fosfátový metabolismus. Elementární železo je růstový faktor potřebný pro množení bakterií a růst buněk, včetně nádorových, proto i. v. substituce železa by neměla být podávána při aktivní infekci, sepsi nebo nekontrolovaném onkologickém onemocnění. Neindikované podávání železa pacientům se zvýšenou koncentrací hemoglobinu (například při sekundární polyglobulii) může vést k dalšímu nárůstu hematokritu a vzniku hyperviskóznímu syndromu. Sideropenie nemusí být pouze projevem přítomnosti srdečního selhání, ale může indikovat přítomnost okultních krevních ztrát do gastrointestinálního traktu. Koincidující nádorové onemocnění trávicího traktu není u pacientů s ChSS vzácností. Proto se nesmí zapomínat na screeningové vyšetření k vyloučení okultního krvácení ve stolici a v případě positivity doplnění endoskopického vyšetření GIT, popřípadě rovnou provedení endoskopie.

Na závěr diskuze se účastníci shodli na nutnosti další edukace odborné veřejnosti a podpory dalšího rozšiřování specializovaných ambulancí pro srdeční selhání, které v této léčbě budou dále hrát významnou roli.

LITERATURA

1. van der Meer P et al. Mitochondrial Function, Skeletal Muscle Metabolism, and Iron Deficiency in Heart Failure. *Circulation*. 2019; 139(21): 2399–2402.
2. Melenovsky V et al. Myocardial iron content and mitochondrial function in human heart failure: a direct tissue analysis. *Eur J Heart Fail*. 2017; 19(4): 522–530.
3. Van der Wal et al. *EHJ* 2019; 40, 3616–3625.
4. Lewis GD et al. Effect of Oral Iron Repletion on Exercise Capacity in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Iron Deficiency: The IRONOUT HF Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017; 317(19): 1958–1966.
5. SPC Ferinject: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0192372&tab=-texts>
6. Anker SD et al. FAIR-HF Trial: Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med*. 2009; 361(25): 2436–2448.
7. Ponikowski P et al. CONFIRM-HF Trial: Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J*. 2015 Mar 14; 36(11): 657–668.
8. Ponikowski P et al. AFFIRM-AHF Trial: Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2020; 396(10266): 1895–1904.
9. Khan MS et al. Ferric carboxymaltose for the treatment of iron-deficient heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail*. 2020; 7(6): 3392–3400.
10. Ponikowski P et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016; 37(27): 2129–2200.
11. McDonagh TA et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021 doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.